

ANTITROMBOTISKE LEGEMIDLER

Av

**Tonje Vareide
Øygunn Reinsvollsvveen**

Veileder: Professor Dr. Scient. & cand. odont. Lasse A. Skoglund



**Prosjektoppgave 10. semester
(V03)**

Oslo

November 2007

**Seksjon for odontologisk farmakologi og farmakoterapi
Institutt for klinisk odontologi
Det odontologiske fakultet
Universitetet i Oslo**

INNHOLDSFORTEGNELSE	SIDE
FORORD	4
INNLEDNING	4
HEMOSTASE	5
Definisjon av begrepet hemostase	5
Inndeling av hemostasen	6
Primær hemostase	6
<i>Trombocytter</i>	6
<i>Prokoagulerende substanser</i>	9
<i>Svake og sterke trombocyttaggregatorer</i>	10
<i>Trombocyttaggregasjon - oppsummering</i>	11
Sekundær hemostase	13
<i>Fibrinogenmolekylet</i>	16
<i>Fibrindannelse</i>	16
Regulering av blodkoagulasjonen	17
DET FIBRINOLYTISKE SYSTEM	18
ANTITROMBOTISKE LEGEMIDLER	20
Vitamin K-antagonister	21
<i>Warfarin</i>	21
Heparingruppen	22
<i>Generelt</i>	22
<i>Heparin</i>	23
<i>Antitrombin</i>	24
<i>Dalteparin</i>	24
<i>Enoksaparin</i>	24
<i>Tinzaparin</i>	24
Hemmere av blodplateaggregasjon, eksklusive heparin	24
<i>Tiklopidin, klopido­grel og dipyridamol</i>	24
<i>Aspirin</i>	25
<i>Epoprostenol</i>	26
<i>Loprost</i>	26
<i>Abciximab</i>	26
<i>Eptifibatid</i>	27
<i>Tirofiban</i>	27
<i>Kombinasjoner</i>	27
Enzymer	27
<i>Streptokinase</i>	27
<i>Alteplase</i>	28
<i>Retepase</i>	28
<i>Drotrecogin alfa</i>	28
<i>Tenecteplase</i>	28
<i>Protein C</i>	28
Direkte Trombinhemmere (DTI)	29
<i>Generelt</i>	29
<i>Dabigatran</i>	29
<i>Lepirudin</i>	29

<i>Argatroban</i>	30
<i>Bivalirudin</i>	30
<i>Ximelgatran</i>	30
ANDRE ANTITROMBOTISKE MIDLER	30
<i>Generelt</i>	30
<i>Fondaparinux</i>	31
<i>Idraparinux</i>	31
<i>Rivaroxaban</i>	31
FORSLAG TIL BEHANDLING AV PASIENTER MED BLØDNINGSPROBLEMATIKK I ODONTOLOGISK PRAKSIS	32
Medfødte defekter	32
Ervervede defekter	33
HVORDAN SKAL MAN HÅNDTERE BLØDNINGER I ODONTOLOGISK PRAKSIS?	33
HUSKELISTE VED BLØDNING	35
<i>Cyklokapron - fibrinolysehemmer</i>	35
REFERANSER	36

FORORD

Denne prosjektoppgaven er en del av eksamen til graden Master of Dentistry for kull V-03 ved Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo høsten 2007. Vi valgte denne prosjektoppgaven for bedre å kunne forstå hvordan antitrombotiske legemidler virker på de pasientene som får slik behandling.

For å kunne dette, laget vi en forenklet oversikt over de kjente hemostase-mekanismene og ut fra denne, en oversikt over kjente virkningsmekanismer for legemidler som benyttes til antitrombotisk behandling. Vi har benyttet flere lærebøker for å få en generell oversikt over emnet og artikler eller spesiell faglitteratur hvor vi ønsket å lære mer om detaljer. Det materiellet vi har benyttet finnes i litteraturlisten.

Vi vil spesielt takke personellet på Det odontologiske fakultetsbibliotek, Universitetet i Oslo for velvillig assistanse og vår veileder Professor Dr. Scient. & cand. odont. Lasse A. Skoglund for som har hjulpet oss gjennom denne oppgaven.

INNLEDNING

Blodets evne til å koagulere er et resultat av et samspill mellom blodets celler, humorale koagulasjonsfaktorer og endotelcellene i karveggen. Trombocytene har en fremtredende rolle i denne prosessen. Blodstrømmen er også av betydning. Økt tromboserisiko oppstår ved dårlig venøs og arteriell sirkulasjon.

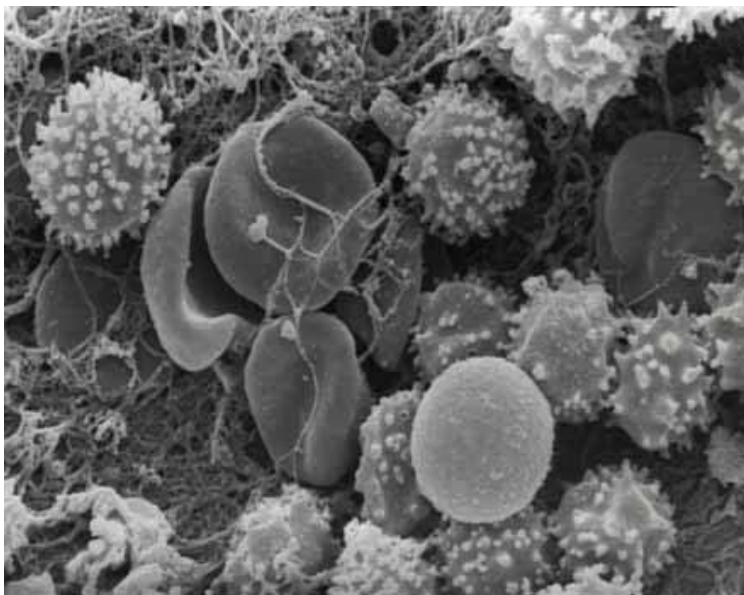


Fig 1. Scanning elektronmikroskopbilde av en plateplugg (ukjent forstørrelse). Bildet viser røde og hvite blodceller fanget i et nettverk av fibrin (1).

Endotelcellene utgjør en fysisk barriere mellom blod og ekstravaskulært vev i tillegg til å frisetts ulike substanser som hemmer koagulasjonen (2). Dersom den fysiske barrieren brytes vil hemostasens koordinerte cellulære og enzymatiske reaksjoner settes i gang (3). Trombocytene forhindrer blødninger fra defekter i blodkarenes vegger gjennom å bygge aggregater der skaden i endotelet har oppstått, såkalt primær hemostase. De forandringer som finner sted i trombocyttenes cellemembran ved aggregasjon er en forutsetning for aktivering av den humorale koagulasjonen på trombocyttenes overflate. Til slutt nedfelles fibrintråder på overflaten til aggregatet av trombocytter, noe som forsterker den dannede trombocyttpluggen (2).

HEMOSTASE

Definisjon av begrepet hemostase

Begrepet hemostase er vanligvis definert som (oversatt fra engelsk) blødningsstans, men også stans av gjennomstrømming av blod i et blodkar eller kroppsorgan.

Begrepet kommer fra de greske ordene *heme* (blod) + *stasis* (stans) = stans av blod, dvs blødningsstans. Hemostase skjer enten ved normal vasokonstriksjon (karveggene trekker seg midlertidig sammen), ved unormal obstruksjon (som med atherosklerotisk plakk), ved koagulasjon eller med kirurgiske hjelpemidler, for eksempel ligering (avsnøring) av kar (4).

Begrepet hemostasemekanismer er mer omfattende og beskriver de cellulære og biokjemiske komponentene som inngår i en normal hemostase. Disse komponentene har som hensikt å; a) opprettholde blodet i en flytende tilstand mens det sirkulerer i det vaskulære apparat, b) stoppe blødning fra en vevsskade eller stoppe blodtap ved å danne en hemostatisk plugg og c) sikre en eventuell fjerning av denne pluggen når tilhelingsprosessene er ferdige (5).

Inndeling av hemostasen

Hemostasen kan deles inn tre faser;

1. Primær hemostase: Ved karskade kontraherer blodåren, og det oppstår en interaksjon mellom karvegg og trombocytter. I løpet av få minutter dannes det en ustabil blodplateplugg (trombe) (6).

2. Sekundær hemostase: Tromben stabiliseres for å opprettholde vasokonstriksjonen. En kaskadereaksjon aktiveres på blodplatepluggens overflate der sluttproduktet blir enzymet trombin. Trombin omdanner fibrinogen til fibrin som stabiliserer blodplatepluggen i løpet av 1-2 timer (3).

3. Fibrinolyse: Reparasjon av skadet karvegg under den stabile blodplatepluggen blir normalt etterfulgt av enzymatisk nedbryning av koagelet.

Inndelingen i faser er noe kunstig, da en kompleks interaksjon mellom de nevnte hendelsene foregår under hele den hemostatiske prosessen (6).

Primær hemostase

Trombocytter

Trombocytterne er blodets minste celler. De er anukleære, og dannes i benmargen gjennom fragmentering av megakaryocytenes cytoplasma. Hver megakaryocyt danner til sammen 1500-3000 trombocytter. De lever 9-10 døgn i sirkulasjonen og elimineres av fagocytterende celler i lever og milt (2). Inaktive trombocytter har en rund, diskoid form. Ved kontakt med skadet karvegg, vil trombocytten aktiveres og får evne til adhesjon, aggregasjon, sekresjon og translokering.

Ved en karskade vil en subendotelial matriks eksponeres for trombocytterne. Subendotelial matriks er et tett vev av kollagen, fibronectin, laminin og proteoglykaner som i tillegg inneholder von Willebrand faktor (7). Von Willebrand faktor er et protein som syntetiseres i endotelceller (kan lagres i Weibel-Palade legemer) og megakaryocytter (α -granula i blodplater). Det finnes to syntese-veier for von Willebrand faktor i endotel. Noe von Willebrand faktor skilles ut i plasma hvor den fungerer som bærer av koagulasjonsfaktor VIII, mens noe inkorporeres i subendotelial matriks (3,8).

Adhesjon av blodplater til blottlagt kollagen involverer binding av spesielle reseptorer på trombocyttoverflaten til kollagen i subendotelial matriks. Glycoprotein Ia/Ia, en reseptor på trombocytten, bindes til subendotelial matriks og bindingen forsterkes ytterligere ved at von Willebrand faktor bindes til reseptoren glycoprotein

Ib/IX på trombocyten (9). I tillegg til eksponering av vWF-reseptor (GPIb/IX) ved aktivering, vil også en reseptor for fibrinogen (GPIIb/IIIa som består av α IIb og β 3 transmembranøse proteinenheter) eksponeres på trombocyttoverflaten.

Reseptormediert adhesjon til kollagen utløser den primære hemostasen og fører til frisetting av granula innhold, blant annet ADP, som så bindes til ADP-reseptoren og stimulerer til aggregasjon.

Binding av fibrinogen til GPIIb-IIIa er en forutsetning for trombocyttaggregering, mens binding av von Willebrand-faktor er en forutsetning for trombocyttenes adhesjon til subendoteliale strukturer. GPIIb-IIIa blir aktivert på celleoverflaten som et resultat av at trombocytterne har blitt stimulert av trombin, kollagen eller ADP. Mekanismen for denne aktiveringen er ennå ukjent, men den fører til en affinitetsmodulering av GPIIb-IIIa-komplekset.

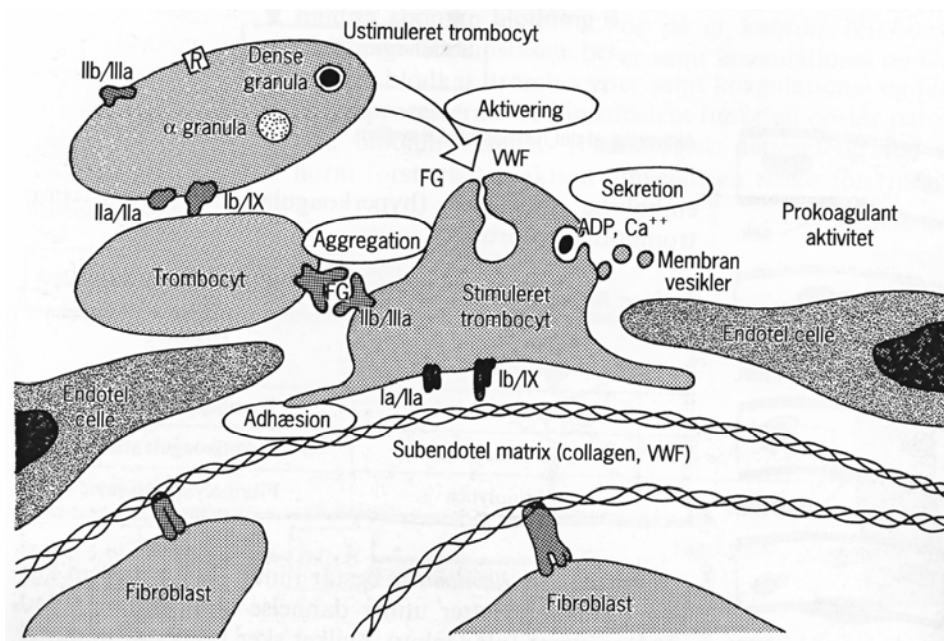


Fig. 2. Figuren viser en oversikt over trombocyttheadhesjonsmekanismene ved koagulasjon (6). VWF (von Willebrand faktor), FG (fibrinogen), ADP (adenosinfosfat), Prokoagulant aktivitet (se Tabell 1 for detaljer).

Adhesjon av blodplater til subendotelial matriks via binding til glycoprotein Ib/IX reseptorene aktiverer trombocytterne. Når trombocytterne aktiveres, aktiveres også trombocyttenes glycoprotein IIb/IIIa reseptorer (se Fig. 1). Aktivering av disse reseptorene gjør at trombocytterne adherer til hverandre ved brodannelser. Aktiviseringen spres til andre adhererende trombocytter og adhesjonen blir irreversibel (9).

Trombocytene har flere funksjonelt viktige proteiner og noen av dem, blant annet glycoprotein (GP) IIb-IIIa, GPIb-IX-V og P-selektin, finner man igjen i α -granula. Disse glycoproteinene mobiliseres til celleoverflaten ved trombocytaktivering. P-selektin utgjør en bro mellom den aktiverte trombocytten og monocytter og nøytrofile granulocytter gjennom å binde seg til spesifikke molekyler på disse cellene. GPIIb-IIIa hører til en familie av strukturelt beslektede celleoverflatereseptorer som går under samlebetegnelsen integriner, som finnes på alle celleoverflater. På samme måte som andre integriner binder GPIIb-IIIa flere ulike ligander, nemlig von Willebrand-faktor, fibronektin, og vitronektin.

Trombocytten er omgitt av en plasmamembran. Under aktiveringsprosessen skjer en translokering av negativt ladet fosfolipid fra indre lag av plasmamembranen til det ytre lag. Dermed blir blodplatemembranen en katalytisk overflate hvor prokoagulerende faktorer kan binde seg og bidra til trombocytaktivering. Under aktivering skjer frigjøring av en rekke substanser, som har betydning for koagulasjonsprosessen (se Fig. 2).

I tillegg finnes det i cellen et tubulært system og et kanalikulært system hvor det førstnevnte kommuniserer med ekstracellulært miljø. Det er ikke nøyaktig kjent hvordan disse systemene virker sammen med hensyn til funksjoner som kontraksjon og sekresjon, som er karakteristisk for trombocyt aktivering (5).

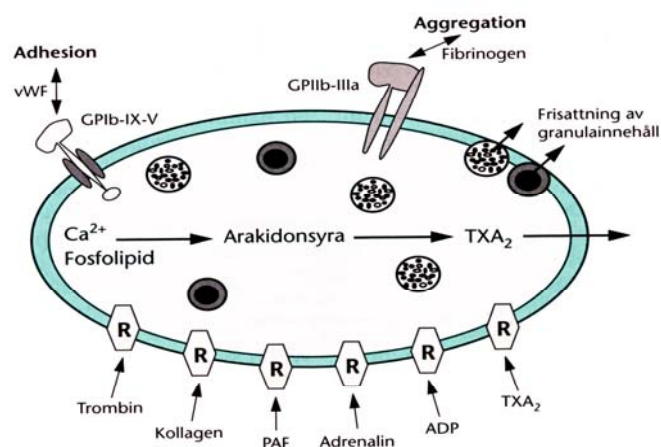


Fig. 3. Skjematisk illustrasjon av trombocytaktiviteter og viktige reseptorer. Trombocytene kan stimuleres til adhesjon av mange substanser. Reseptorene for disse er markert med (R) i figuren. Noen substanser som trombin og ADP frigjør arakidonsyre som omdannes til tromboxan A₂ (TxA₂), via blant annet cyclooxygenase, som har evne til trombocyttaggregering (2).

Prokoagulerende substanser

Sentralt i trombocyttenes cytoplasma finnes det ulike typer granula; δ -granula (det samme som "dense granula"), α -granula og lysosomale granula (2).

Tabell 1. Oversikt over innholdet i trombocyttenes sekretoriske granula (2).

α -granula	δ -granula (dense granula)
Trombocyttfaktor 4	ATP
β -tromboglobulin	ADP
Trombospondin	GTP
VWF	GDP
Fibrinogen (faktor I)	Pi (fosfatidylinositol)
Faktor V	PIP (fosfatidylinositolfosfatase)
Multimerin	Ca^{2+}
Plasminogen	Mg^{2+}
Fibronektin	Serotonin
Albumin	
Plasminhemmer	
Høymolekylært kininogen	
α_2 -makroglobulin	
α_1 -antitrypsin	
Histidinrikt protein	
C1-hemmer	
Platelet-derived growth factor (PDGF)	
P-selektin (membranbundet)	

Når trombocyttenes aktiveres frigjøres Ca^{2+} , pyrofosfat, serotonin og adenosin difosfat (ADP) fra δ -granula. Fra α -granula frigjøres en mengde proteiner, som blant annet kreves for normal primær hemostase. De viktigste er von Willebrand-faktor, fibrinogen, fibronektin, trombospondin, faktor V, høymolekylært kininogen, trombocyttfaktor 4 og "platelet derived growth factor" (PDGF). Fire av disse proteinene: vWF, fibrinogen, fibronektin og trombospondin kalles "contact-promoting-proteins". Disse interagerer med reseptorer på trombocyttenes overflate og med subendoteliale strukturer og bidrar gjennom dette til trombocyttenes første adhesjon og til den påfølgende aggregasjonen (2).

Eksposering av trombinreseptorer fører til en økning i kalsiumionekonsentrasjonen i trombocyttenes cytoplasma, som i sin tur setter i gang en rekke reaksjoner. Trombinreseptoren på trombocyttenes overflate kalles også "protease-activated receptor 1" (PAR-1).

Når trombocytterne stimuleres av for eksempel kollagen, aktiveres fosfolipaser (fosfolipase A_2 og fosfolipase C) som frisetter arakidonsyre fra cellemembranens indre lag. Den frisatte arakidonsyren metaboliseres omgående av enzymet cyklooksygenase (COX) til svært labile prostaglandinendoperoxider, dvs intermediære prostanoider, først PgG_2 som omdannes til PgH_2 . PgH_2 kan deretter omdannes til flere ulike forbindelser, dvs til dels stabile og relativt inaktive prostaglandiner (PgE_2 , PgD_2 , $PgF_{2\alpha}$), og til dels den svært labile (halveringstid 30 sek), men biologisk ytterst aktive forbindelsen tromboxan A_2 (TxA_2) som produseres i trombocytterne. I trombocytten blir PgH_2 omdannet til tromboxan A_2 (TxA_2) som virker sterkt karkontraherende og plateaggregerende og fremkaller trombocyttaggregasjon og vasokonstriksjon ved svært lave konsentrasjoner. Det metaboliseres videre til den relativt inaktive tromboxan B_2 (TxB_2) (4). Cyklooksygenase finnes også i endotelcellene, hvor det har betydning for syntese av prostacyclin (PGI_2), som hemmer plateaktivering. I endotelceller blir PGH_2 omdannet til prostacyclin (PGI_2) som er karutvidende og hemmer aktivering av blodplater. Dette har betydning for at trombedannelsen kan begrenses til det skadede området (6).

Svake og sterke trombocyttaggregatorer

En rekke forbindelser kan indusere trombocyttaggregasjon *in vitro* for eksempel arakidonsyre, TxA_2 , serotonin, adrenalin, vasopressin, kollagen, "platelet activating factor" (PAF) og trombin. Flere av disse induserer også syntese av arakidonsyre i trombocytterne. De substansene som induserer aggre gasjon deles vanligvis opp i to grupper:

1. Svake agonister som f. eks. ADP og adrenalin.
2. Sterke agonister som f. eks. trombin, PAF og kollagen.

Både sterke og svake agonister krever fibrinogen og ADP for aggregasjon. Gjennom at de sterke agonistene stimulerer sekresjon av trombocytgranula frisettes tilstrekkelig med fibrinogen og ADP for aggregasjon.

Mekanismen for aktivering av trombocytene, etter binding av en ligand som ADP eller spaltning av trombinreseptor, er komplisert og ikke fullstendig kjent på tross av at trombocytene ofte brukes som modellsystem ved studier av sammenhengen mellom reseptoraktivering og sekresjon. Det er kjent at trombocytaktiveringen involverer flere systemer og at intracellulær kalsiumflow er av sentral betydning. Kalsiumionene kommer fra "dense tubular system", som er analogt med muskelcellenes sarkoplasma, samt økt innflux over plasmamembranen. Kalsiumsignalet fører til nedbrytning av fosfatidylinositol (forkortet til P_i , som er viktig for celleregulering), til proteinfosoryleringer mediert av kalsiumavhengige proteinkinaser og til aktivering av en proteinkinase som fosforylerer myosinets lette kjede. Av sentral betydning for trombocyttenes aktivering er omsetningen av fosfatidylinositol. Spaltning av denne klassen av molekyler mediert av fosfolipase C fører til frisetting av fosfoinositider og diacylglycerol (2).

Trombocyttaggregasjon - oppsummering

De reaksjoner i den enkelte trombocyt som induserer den primære hemostasen, kan oppsummeres på følgende måte. Trombocytten stimuleres for eksempel av trombin eller kollagen, som fører til at fosfolipase A_2 , eller fosfolipase C frisetter arakidonsyre, fosfoinositoler og diacylglycerol fra cellemembranen med en påfølgende kaskade-reaksjon. Cyklooxygenase katalyserer omdannelsen av arakidonsyre til PgH_2 , som videre omdannes til tromboxan A_2 . Tromboxan A_2 mobiliserer lagre av Ca^{2+} i trombocyttenes cytoplasma som fører til exocytose av både δ - og α -granula med frisetting av blant annet ADP og fibrinogen (2). Dessuten hemmes trombocyttenes adenylcyklase som senker konsentrasjonen av cAMP.

Frisatt ADP rekrutterer andre trombocytter i nærheten og induserer videre frisetting av disse cellenes granula. Konsentrasjonen av "contact-promoting proteins", som frisettes fra α -granula stiger lokalt. Dette fører blant annet til at økte mengder GPIIb-IIIa aktiveres og forsterker aggregasjonen (2).

Plasmamembranen som omgir trombocytten består av et dobbelt fosfolipidlag. Hos inaktive trombocytter består det ytre laget av elektronøytrale fosfolipider, mens

det indre laget består av negativt ladet fosfolipid (fosfatidylserin). Under aktivering skjer en translokering av det negativt ladete fosfolipidet fra indre lag av plasmamembranen til det ytre lag. Dermed blir blodplatemembranen en katalytisk overflate som koagulasjonsfaktorene har en stor affinitet for og hvor de kan binde seg for å aktivere hverandre til å danne trombin (3).

Ved siden av sin sentrale rolle i den primære hemostasen påvirker trombocytene også aktiveringen av de humorale koagulasjonsfaktorene. Som beskrives mer utførlig nedenfor behøves negativt ladd fosfolipid (rik på fosfatidylserin) for rask aktivering av protrombin og øvrige K-vitaminavhengige koagulasjonsfaktorer. Fosfatidylserin finnes i trombocytene vesentlig på cytoplasmasiden av cellemembranen. Aktivering av trombocytene med for eksempel ADP fører til en dramatisk formforandring av trombocytten som blir deformert og sender ut lange pseudopodier. I sammenheng med dette øker trombocytens overflate og den blir mer negativt ladd på utsiden på grunn av en økt fosfatidylsering. Dette skjer på grunn av at den stigende intracellulære Ca^{2+} -konsentrasjonen aktiverer ett enzym som medierer en transmigrasjon av fosfatidylserin til celleoverflaten. De K-vitaminavhengige koagulasjonsfaktorene anrikes på den negativt ladde overflaten hvilket fremmer den humorale koagulasjonsprosessen i det konsentrasjonen av så vel enzymer som substrat blir høy lokalt. Dessuten stimuleres den humorale koagulasjonen gjennom exocytosen av faktor V som aktiveres av spormengder trombin (2).

En kraftig trombocytaktivering fører også til frisetting av mikrovesikler gjennom fragmentering av de aktiverte trombocytene. Mikrovesiklene uttrykker flere viktige glykoproteiner og trombocytreseptorer på sin overflate. Etter trombocyttenes aktivering, aggregasjon og frisetting av granulas innhold, med følgende aktivering av den humorale koagulasjonen, skjer en påtakelig koagelreaksjon som medieres av at myosinATPasen initierer kontraksjon av aktintråder. Trådene er knyttet sammen med den intracellulære delen av GPIIb-IIIa og står dermed i forbindelse med fibrintrådene utenfor cellen. Ved dette forårsaker det kontraktile apparatet til trombocytene en effektiv koagelreaksjon (2).

Sekundær hemostase

Plasmakoagulasjonen er en kompleks kaskadereaksjon hvor mange koagulasjonsfaktorer gjensidig aktiverer hverandre, for til slutt å kunne danne trombin (3).

Karakteristisk for den humorale blodkoagulasjonen er en serie proenzymaktiveringer som kulminerer i aktiveringen av protrombin til trombin, enzymet som spalter fibrinogen til fibrinmonomerer. De viktigste proenzymene er faktorene VII, IX, X, XI og protrombin (faktor II). Motsvarende proteolytisk aktive enzymer, såkalte serinproteaser, tilsvarer faktorene VIIa, IXa, Xa, XIa og trombin (faktor IIa). Denne enzymaktiveringen er koblet, noe som medfører at reaksjoner som initieres av for eksempel vevsskade, kan bli kraftig forsterket. Prosessen kan ofte sammenliknes med en kaskadereaksjon. I sluttfasen spalter trombin fibrinogen og det dannes fibrinmonomerer.

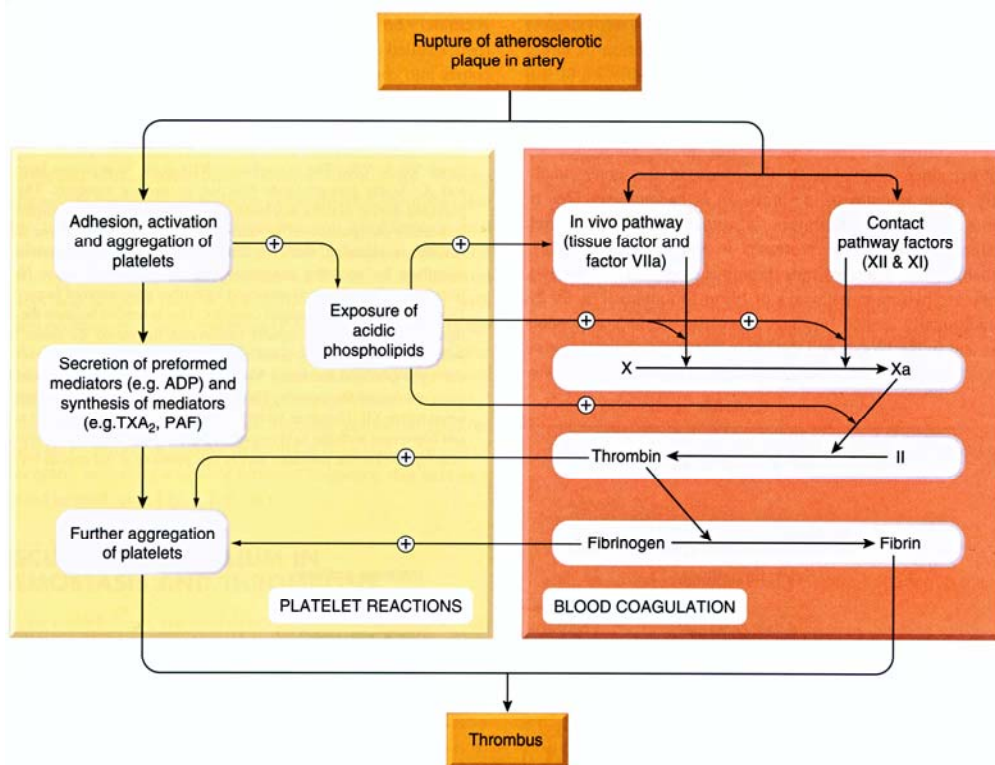


Fig. 4. Figuren viser en oversikt over sammenhengen mellom trombocytreaksjoner (platelet reactions) og koagulasjonsmekanismene (blood coagulation) hvor koagulasjonsfaktorene og fibrinsyntese er vist. Eksemplet er vist for skade etter ruptur av atherosklerotisk plakk, men mekanismene er hovedsakelig de samme ved en skade. TxA₂ (tromboxan A₂), PAF (plateaktiverende faktor), Thrombus (trombe) (10).

Disse polymeriseres til ett nettverk av fibrintråder som fanger opp blodets celler, bygger et koagel og fremkaller hemostase eller ved patologiske tilstander, en trombe (2).

Plasmakoagulasjonen har to reaksjonsveier; en intern reaksjonsvei (der alle komponenter er tilstede i blodet) og en ekstern reaksjonsvei (som er avhengig av en ytre koagulasjonfaktor "tissue factor", TF). Disse møtes til slutt i en felles reaksjonsvei. Intern reaksjonsvei aktiveres ved kontakt mellom blod og eksponert kollagen og fører til en aktiveringskaskade av faktorene XII, XI, X, IX, VIII. Aktivert faktor Xa går inn felles reaksjonsvei og fører til omdanning av protrombin til trombin (11). Ekstern reaksjonsvei aktiveres ved vevsskade, noe som resulterer i frigivelse av TF som er et transmembranprotein i blant annet glatte muskelceller og fibroblaster i karveggen.

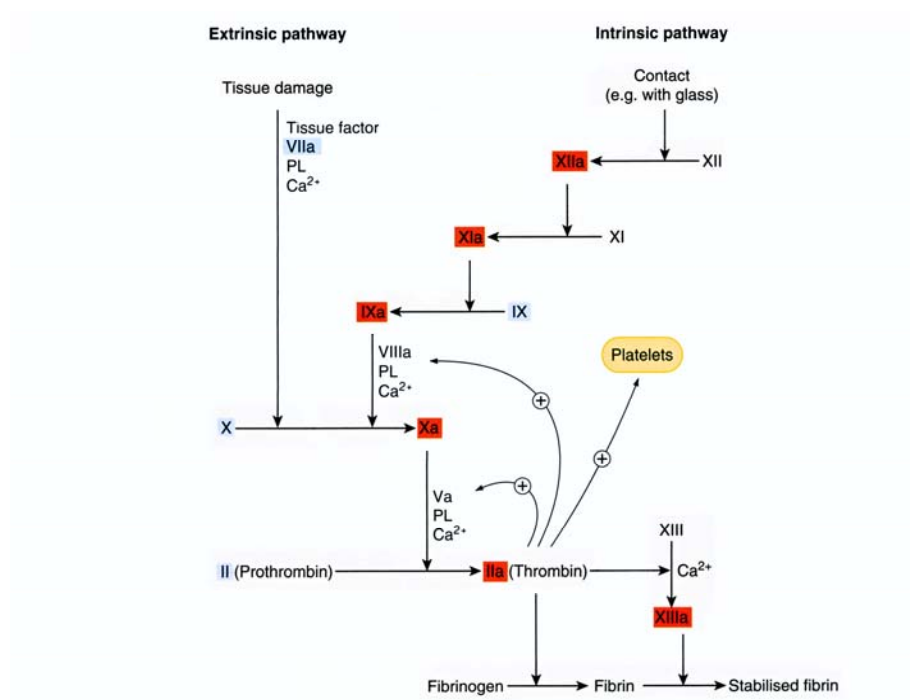


Fig. 5. viser en oversikt over koagulasjonskaskaden. PL (negativt ladete fosfolipider utskilt fra trombocytter) (10).

I korthet kan koagulasjonen beskrives på følgende måte: Faktor VIIa/TF-komplekset aktiverer faktor IX til IXa og faktor X til Xa på overflaten av en TF-presenterende celle. Spormengder av trombin som dannes via faktor Xa, aktiverer trombocytter, faktor VIII til faktor VIIIa, og faktor V til faktor Va. Faktor IXa, som dannes initielt, diffunderer over til overflaten av de aktiverte trombocytterne, og danner

et kompleks med faktor VIIa som kalles Xas-komplekset. Dette komplekset aktiverer faktor X på trombinoverflaten til faktor Xa. Protrombin aktiveres til trombin av det såkalte protrombinasekomplekset, som består av faktor Xa i kompleks med sin kofaktor, faktor Va. Samtlige enzymkofaktorkompleks er bundet til cellemembraner, for eksempel på overflaten til en aktivert trombocyt.

For biologisk aktivitet kreves det at faktorene VII, IX, X og protrombin gjennomgår en kjemisk modifisering umiddelbart etter at peptidkjeden syntetiseres i hepatocytene. Denne modifiseringen er en forutsetning for interaksjon med biologiske membraner som inneholder fosfatidylserin. Gjennom karboxylering via et K-vitaminavhengig enzymesystem får koagulasjonsfaktorenes N-terminaler affinitet for, og binder, kalsium-ioner (Ca^{2+}) noe som induserer den nødvendige endringen i den N-terminale delen av respektive molekyler.

Ca^{2+} -mediert binding av enzymer og deres substrat til en celleoverflate er en forutsetning for dannelsen av de biologisk aktive makromolekylære enzymkofaktorkompleksene, og for aktivering av deres substrat (faktorene VII, IX, X og protrombin). En vesentlig forskjell mellom faktorene VIIa, IXa og Xa på den ene siden, og trombin på den andre siden, er at de første beholder den Ca^{2+} -bindende delen av molekylet etter aktivering, og dermed sin membranaffinitet. Den Ca^{2+} -bindende delen av protrombinet spaltes av ved aktivering, og trombin kan på denne måten diffundere bort fra cellemembranen. Effekten av kofaktorer sammen med membranbinding er kraftig, og illustreres av at faktor Xa i det membranbundne makromolekylære komplekset aktiverer protrombin omtrent én million ganger raskere enn samme konsentrasjon av fritt faktor Xa. (2).

De celler som de makromolekylære kompleksene er bundet til regulerer hele sannsynligvis også koagulasjonsprosessen. Koagulasjonens første fase eller *initieringsfasen* finner på TF-bærende celler (fibroblaster eller pericytter) som eksponeres for blod gjennom en vevsskade eller på cytokinaktiverte monocytter, dvs makrofager. TF-bærende celler, for eksempel fibroblaster, finnes i blodkarenes adventitia og omgir således hele karsystemet, for slik å bli eksponert ved karskade. Ved skade bindes faktor VII/VIIa til TF. Den aktiverte formen, faktor VIIa, finnes normalt i blodet (mindre enn 1% av total mengde faktor VII). Dessuten aktiveres TF-bundet faktor VII til VIIa effektivt av spormengder enzym. Faktor VIIa/TF komplekset aktiverer både faktor IX og X. De spormengder faktor Xa som dannes på

celleoverflaten kan aktivere faktor V til faktor Va for senere å bindes til den membranbundne faktor Va og aktivere protrombin til trombin (2).

I eldre litteratur snakker man om koagulasjonens "extrinsic system" og "intrinsic system". Med extrinsic system avses den faktor VIIa og TF-initierte koagulasjonen *in vivo*. Med intrinsic system avses den koagulasjonen som initieres av faktor XII og prekallikrein i samspill med kofaktoren høymolekylært kiniogen. Systemet initieres gjennom kontakt med for eksempel glass og er således endast av betydning *in vitro*. Faktor XIIa som dannes aktiverer faktor XI deretter aktiveres faktorene IX; X, og protrombin. At intrinsic system er av ringe betydning ved koagulasjonen *in vivo* illustreres av att brist på faktor XII, prekallikrein eller høymolekylært kiniogen ikke fører til økt blødningstendens. Intrinsic system anvendes imidlertid i laboratorieutredninger av defekter i blodkoagulasjonen (2,10).

Siste steg i blodkoagulasjonen er omdannelsen av løselig fibrinogen til et uløselig nettverk av fibrintråder. Dette skjer ved aktivering via trombin, som er sluttproduktet i koagulasjonskaskaden (12).

Fibrinogenmolekylet

Fibrinogenmolekylet er bygget opp av 3 par polypeptidkjeder; α , β og γ , bestående av henholdsvis 600, 450 og 400 aminosyrer. De tre polypeptidkjedene er tvinnet om hverandre, og avsluttes med to globulære karboxylterminaler, C-terminaler. Polypeptidkjedene utgjør to utstrakte helixdomener, og et sentralt kompakt domene, N-terminalen, dannes der de to helixdomenene er bundet sammen med disulfidbroer. Molekylet har ujevnt fordelte ladninger. Det sentrale kompakte domenet har et stort overskudd av negative ladninger. Ut i fra det negativt ladde domenet stikker det fire fibrionoepitidkjeder ut: α - og β - kjedenes aminoterminaler, henholdsvis A α og B β (12).

Fibrindannelse

Omdannelsen av løselig fibrinogen til et uløselig fibrinnettverk, kan deles inn i tre faser: a) splitting av fibrionoepitid ved hjelp av trombin, som resulterer i dannelsen av fibrinmonomerer, b) en tre-stegs ikke-kovalent samlingsprosess og c) kovalent stabilisering av fibrin ved kryssbindinger, katalysert av faktor XIIIa.

Når trombin virker på fibrinogen, vil spesifikke bindinger i A α - og B β -kjedene hydrolyseres, slik at en liten del av hvert fibrionoepitid spaltes av. Selv om disse

peptid-delene kun utgjør 2% av hele fibrinogenets masse, vil fjernelsen av disse, medføre store konformasjonsendringer i fibrinogenmolekylet, og resultere i dannelsen av en fibrinmonomer. Fjerning av fibrinopeptid A vil alltid skje litt før fjerning av fibrinopeptid B. Når A spaltes av, vil det eksponeres et bindingssete på fibrinmonomerens sentrale domene. Dette bindingssettet kan reagere med komplementære bindingsseter på nærliggende fibrinmonomerers terminale domene, slik at fibrinmonomerene hektes sammen i lange rekker. Tilsvarende vil fjerning av fibrinopeptid B eksponere et bindingsete på det sentrale domene, som vil kunne interagere med et komplementært bindingssete på C-terminalene til andre monomerer. Etter hvert som trombin katalyserer flere spaltinger av fibrinopeptid, vil fibrinmonomerene samle seg i lange tråder.

Trombin vil, i tillegg til å spalte av fibrinopeptid fra fibrinogen, også omdanne en α -kjede i plasma faktor XIII til en transglutaminase som danner stabile kryssbindinger mellom fibrinmonomerene. Disse kryssbindingene er kovalente, og gjør fibrinnettverket sterkere og mer resistent mot fibrinolyse (13).

Regulering av blodkoagulasjonen

Blodkoagulasjonen er strengt regulert, og kun en brøkdel av koagulasjonsfaktorene aktiveres ved vevsskade. Aktiveringen begrenser seg stort sett lokalt til skadestedet, for eksempel til overflaten av trombocytter, som presenterer et begrenset antall reseptorer for blant annet faktor Xa. Som et resultat av slik lokal koagulasjon, dannes fibrin som gjør trombocyttoverflaten mindre tilgjengelig for sirkulerende plasmaproteiner.

In vivo har koagulasjonsprosessen en tendens til å være selvbegrensende. Dannede enzymer inaktiveres raskt av proeasehemmere, fremfor alt antitrombin III, og koagulasjonskaskaden er underkastet negativ-feed-back-regulering.

Antitrombin III (AT III) har størst betydning for blodkoagulasjonen. Det inaktiverer trombin, faktor Xa, faktor IXa og faktor XIa ved å danne et inaktivt 1:1-kompleks, bestående av et hemmermolekyl og et enzymmolekyl. Komplekset er irreversibelt, og elimineres raskt fra blodbanen. I nærvær av heparin øker kompleksdannelseshastigheten med nesten 1000 ganger hvor heparin fungerer som katalysator. Effektiv kompleksdannelse, sammen med høy konsentrasjon av AT III i

blodet, gjør at koagulasjonshastigheten er oppsiktsvekkende "driftig" og det er bemerkelsesverdig at blodet koagulerer i det hele tatt.

Protein C er et K-vitaminavhengig plasmaprotein med stor betydning for regulering av blodkoagulasjonen *in vivo*. Dets struktur ligner i stor grad strukturen til faktor X og faktor IX. Protein C aktiveres av trombin bundet til et membranprotein som kalles trombomodulin. Slikt bundet trombin har mistet sin evne til koagulasjonsaktivitet, og kan for eksempel ikke lenger omdanne fibrinogen til fibrin. Det kan heller ikke aktivere faktor V, faktor VIII eller trombocytter. Aktivt protein C degraderer kofaktorene faktor Va og faktor VIIIa gjennom begrenset proteolyse. Degraderingen av faktor Va fører til at molekylet ikke lenger binder faktor Xa. Motsatt vil degradering av faktor VIIIa føre til brytbare bindinger av faktor IXa. Aktiverings-hastigheten for protrombin og faktor X synker kraftig og koagulasjonskaskaden stenges av (12).

DET FIBRINOLYTISKE SYSTEM

Som et ledd i tilhelingsprosessen skal fibrinkoagler løses opp. Enzymet som sørger for nedbrytning av fibriner er plasmin. Plasmin dannes fra proenzymet plasminogen, som sirkulerer i plasma. Aktivering av plasminogen til plasmin er den sentrale delen av fibrinolysen.

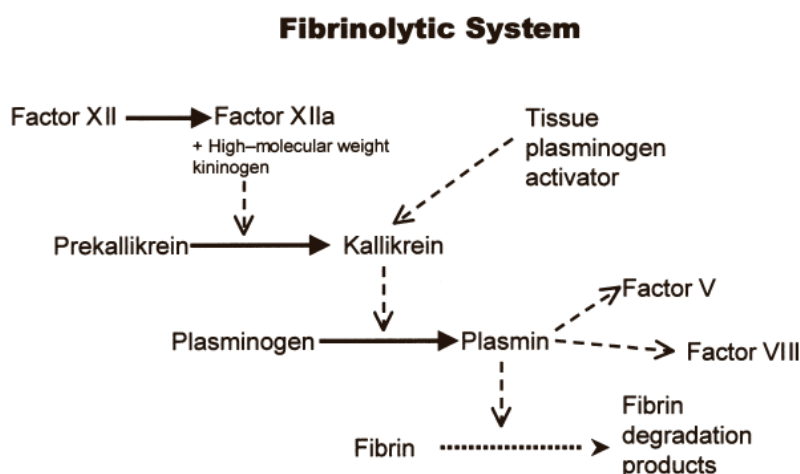


Fig. 6. Figuren viser en oversikt over det fibrinolytiske system. Heltrukne linjer viser omdannelse, brukne linjer viser katalytiske reaksjoner og prikkete linjer viser degraderingsreaksjoner (14).

Ved aktivering av plasminogen, deles en peptidbinding i molekylet. Syntetiske hemmere av det fibrinolytiske systemet, som Epsikapron og Cyclokapron, hemmer plasminogenets aktivering til plasmin. Effekten oppnås ved at hemmerne bindes til plasminogenets kringlestrukturelle N-terminal, slik at dets affinitet for fibrin reduseres. Fordi aktiveringen normalt skjer på fibrinets overflate, vil aktiveringshastigheten reduseres kraftig av fibrinolysehemmere (12).

Det finnes tre veier for plasminogenaktivering: den første veien innebærer faktor XII og prekallikrein. Den andre veien involverer urokinase, en serinprotease som dannes i nyrene, og som er viktig for å holde f.eks. nyretubuli fritt for utfelt protein. Den tredje, og trolig viktigste veien for oppløsning av tromber i karsystemet, går via den såkalte tPA (tissue plasminogen activator), også kalt karaktivator. tPA syntetiseres i endotelcellene, men de fysiologiske frisettingsmekanismene er ukjente. Det er kjent at tPA frisettes fra endotelcellene ved fysisk anstrengelse, ved venøs stase og ved tilførsel av f.eks. vasopressin eller adrenalin. I likhet med plasminogen og plasmin, har den stor affinitet for fibrin. Aktivator og substrat tilføres til dannet fibrin, og dette fører til lokal fibrinolyse.

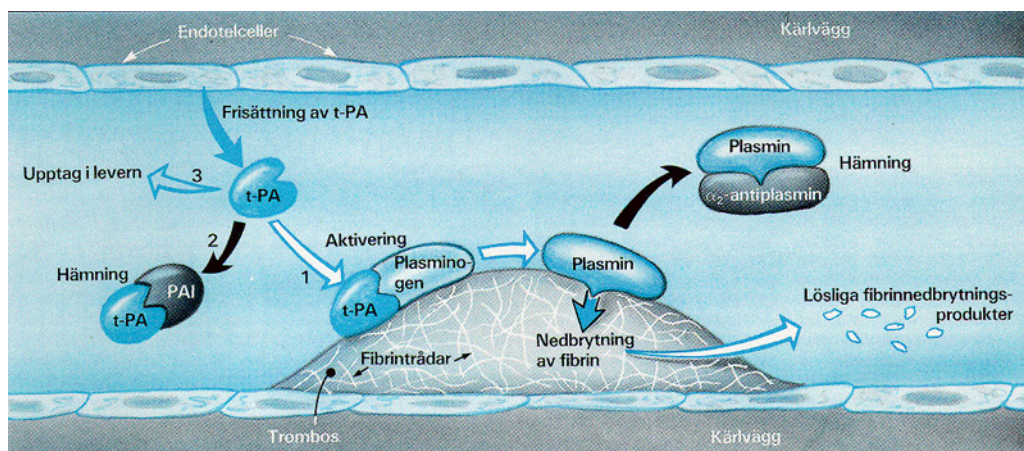


Fig. 7. Viser prinsippet for nedbrytning av fibrin (15).

Streptokinase er en plasminogenaktivator som dannes av β -hemolytiske streptokokker. Det danner et kompleks med plasminogen og induserer en konformasjonsendring i plasminogenmolekylet som gir komplekset plasminaktivitet. Komplekset aktiverer senere andre plasminogenmolekyler. tPA og streptokinase anvendes ved trombolysbehandling (12).

ANTITROMBOTISKE LEGEMIDLER

Antitrombotiske midler deles inn i grupper avhengig av hvordan de påvirker hemostasen. Tabellen under er et utdrag fra Felleskatalogen, som i tillegg inneholder nye preparater (merket med *) som vil komme på markedet i løpet av de neste årene.

Tabell 2. Oversikt over antitrombotiske midler (16). *) Dette er preparater som ikke står i felleskatalogen.

Grupper av antitrombotiske midler	Generisk navn	Preparatets navn®
Vitamin K-antagonister		
	Warfarin	Marevan
Hepariningruppen		
	Heparin	Hepaflex
		Heparin
	Antitrombin	Atenativ
	Dalteparin	Fragmin
	Enoksaparin	Klexane
	Tinzaparin	Innohep
Hemmere av blodplateaggregasjon, eksklusive heparin		
	Klopidogrel	Plavix
	Tiklopidin	Ticlid
	Acetylsalisylsyre	Albyl-E
	Dipyridamol	Persantin
		Persantin Retard
	Epoprostenol	Flolan
	Iloprost	Ilomedin
		Ventavis
	Abciximab	ReoPro
	Eptifibatid	Integrilin
	Tirofiban	Aggrastat
	Kombinasjoner	Asasantin Retard
Enzymer	Streptokinase	Streptase

	Alteplase	Actilyse
	Reteplase	Rapilysin
	Drotrecogin alfa	Xigris
	Tenecteplase	Metalyse
	Protein C	Ceprotin
Direkte trombinhemmere	Lepirudin	Refludan
	Melagatran	Melagatran
	Ximelagatran	Exanta
	Bivalirudin	Angiox
	Argatroban *	Novastan
	Dabigatran(BIBR 953)*	Pradaxa
Andre antitrombotiske midler	Fondaparinuxs	Arixtra
	Idraparinux*	
	Rivaroxaban*	

Vitamin K-antagonister

Warfarin er den eneste godkjente vitamin K-antagonist i Norge. Marevan er det "nyeste" perorale antitrombosemidlet som finnes på markedet, og ble lansert i 1954. Warfarin hemmer syntesen av vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorer (faktor II, VII, IX og X) og koagulasjonshemmere (protein C og S) i leveren. Protein C som

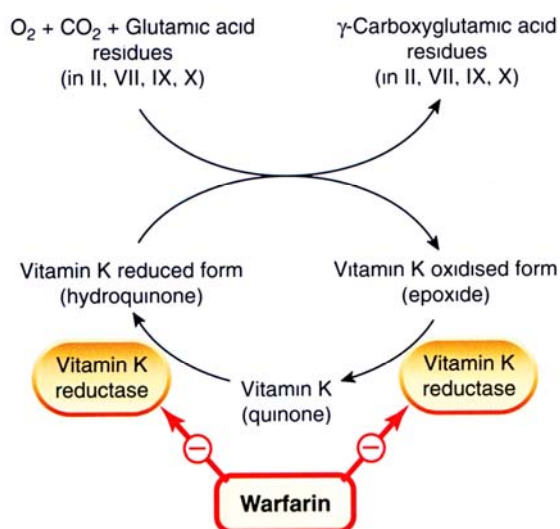


Fig. 8. Virkningsmekanismen til vitamin K og warfarin. Etter at peptidkjedene i koagulasjonsfaktorene II, VII, IX og X er blitt syntetisert virker redusert vitamin K som kofaktor i omdannelsen av glutamin-syre til γ -carboxyglutaminsyre (10).

aktiveres av trombin-trombomodulin-komplekset, inaktiverer koagulasjonsfaktorene V og VIII. Protein S er nødvendig kofaktor i denne reaksjonen. Ved mangel på vitamin K produseres inaktive koagulasjonsfaktorer og hemmere.

Warfarin absorberes fullstendig fra tarmen, og plasma halveringstid ligger mellom 20-55 timer. Det metaboliseres i lever og skilles hovedsakelig ut via nyrer. INR normaliseres 4-5 dager etter seponering (17). På grunn av sitt brede virkningsfelt, vil vitamin K-antagonistene ha en rekke begrensninger som får konsekvenser for administrering og oppfølging. Disse er listet opp i tabellen under:

Tabell 3. Begrensninger og konsekvenser av vitamin K-antagonister (18).

Begrensing	Konsekvens
Langsom tilslagstid	Overlapper med parenteralt antitrombosemiddel
Genetisk variasjon i metabolisme	Varierende krav til dosering
Multiple interaksjoner med mat og andre legemidler	Krever regelmessig kontroll av INR
Smal terapeutisk indeks	Krever regelmessig kontroll av INR

Heparingruppen

Generelt

Hepariner er injiserbar antikoagulantia og virker øyeblikkelig, i motsetning til orale antikoagulantia som virker etter flere dagers administrasjon. Heparin er ikke en egen substans, men en gruppe av glykosaminoglycaner.

Standard heparin hemmer koagulasjonen både *in vivo* og *in vitro* ved å aktivere antitrombin III (ATIII). ATIII hemmer trombin ved å binde seg til dets aktive sete. Heparin binder seg til ATIII og forårsaker en konformasjonsendring i molekylet, slik at virkningshastigheten øker. Trombin er langt mer følsomt for den hemmende effekten av heparin-ATIII-komplekset enn hva faktor Xa er. For å hemme trombin er det nødvendig for heparin å binde seg både til enzymet og til ATIII. For å hemme faktor Xa er det kun nødvendig for heparin å binde seg til ATIII.

Heparinfragmenter, såkalte lavmolekylære hepariner (LMWH,) skiller seg fra standard heparin med hensyn til antikoagulasjonseffekt og farmakokinetikk. LMWH øker ATIII's effekt på faktor Xa, men ikke ATIII's effekt på trombin, da disse molekylene er for små til å kunne binde seg til både hemmer og enzym samtidig. Dette er som nevnt over en forutsetning for hemming av trombin, men ikke for hemming av faktor Xa.

Heparin absorberes ikke fra tarmen på grunn av molekulstørrelse og ladning. Derfor administreres det intravenøst eller subcutant. Det fungerer umiddelbart etter administrasjon, men administrert subcutant vil tilslags tiden forsinkes med inntil 60 minutter. Plasma halveringstid er omtrent 40-90 minutter (10).

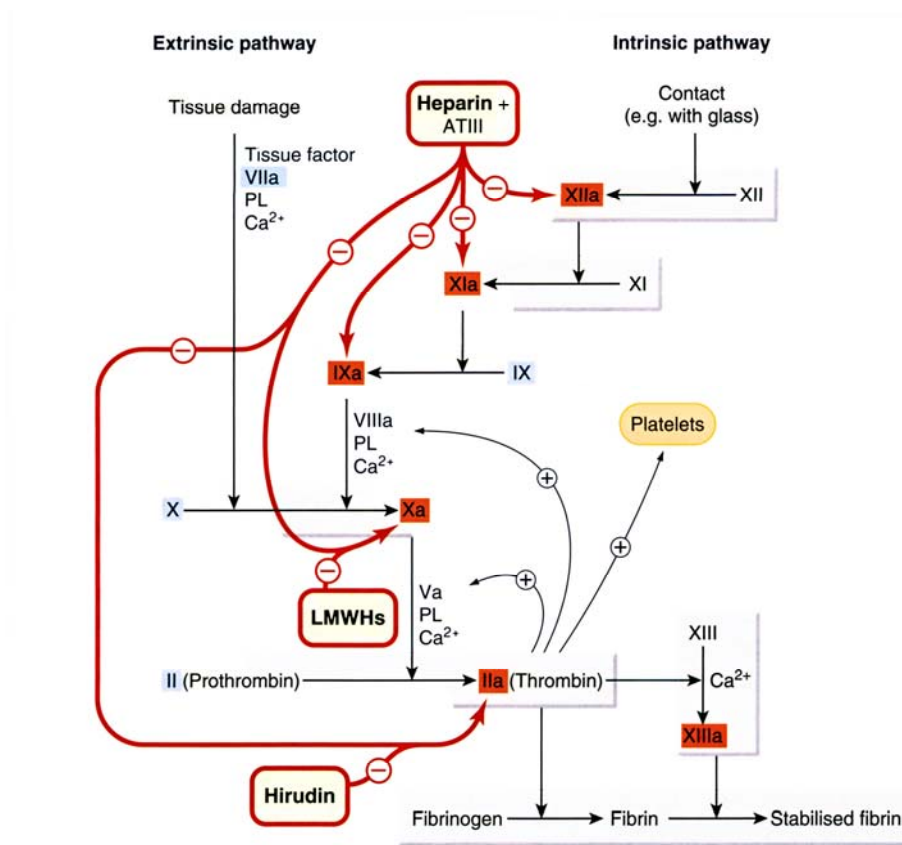


Fig. 9. Viser angrepspunktene for heparin, lavmolekylære hepariner og hirudin i koagulasjonskaskaden (10).

Heparin

Heparin er et mukopolysakkarid. Det virker inn på flere trinn i koagulasjonen, men viktigst er potenseringen av antitrombin III-virkningen overfor trombin og faktor Xa (16).

Antitrombin

Antitrombin er et glykoprotein bestående av en peptidkjede med 3 disulfidbroer. Antitrombin er blodets viktigste koagulasjonsinhibitor og er identisk med heparin kofaktor som er nødvendig for heparins antikoagulerende effekt. I tillegg til å inhibere trombin og faktor Xa, inhiberes også de aktiverte formene av en rekke koagulasjonsfaktorer, slik som faktor IX, XI, XII, kallikrein. Unntatt er faktor VIIa og XIIIa (16).

Dalteparin

Dalteparinnatrium er et lavmolekylært heparin. Den antitrombotiske effekten av dalteparinnatrium virker først og fremst ved å akselerere hemningen av faktor Xa og trombin, samt å aktivere koagulasjonsfaktorer gjennom kompleksbinding til antitrombin. Dalteparinnatrium har en relativt større evne til å potensierte faktor Xa-hemming enn å forlenge koagulasjonstiden (APTT). Det har relativt liten effekt på trombocytffunksjonen og trombocytadhesiviteten sammenlignet med tradisjonelt heparin, og av den grunn liten effekt på primær hemostase. Noen av de antitrombotiske egenskaper ser ut til å være medierte gjennom effektene på karveggene eller det fibrinolytiske system (16).

Enoksaparin

Enoksaparin er, i likhet med dalteparin, et lavmolekylært heparin. Se beskrivelsen av dalteparin ovenfor (16).

Tinzaparin

Tinzaparin er et lavmolekylært heparin fremstilt gjennom en enzymatisk spalting av ufraksjonert heparin, og virker ved å fremme antitrombin III-hemming av de aktiverte koagulasjonsfaktorer, primært faktor Xa. De farmakokinetiske egenskapene monitoreres ved bestemmelse av anti-Xa. Det er en lineær sammenheng mellom plasma anti-Xa-aktivitet og administrert dose (16).

Hemmere av blodplateaggregasjon, eksklusive heparin

Tiklopidin, klopidoogrel og dipyridamol

Disse midlene er alle thienopyridiner. Klopido­grel er et derivat av tiklopidin. Substansene omdannes i lever til labile metabolitter som hemmer trombocytter irreversibelt ved å hemme bindingen av ADP til sin trombocyt­treceptor. Derved hemmes aktivering av glycoprotein IIb/IIIa og binding av fibrinogen (19).

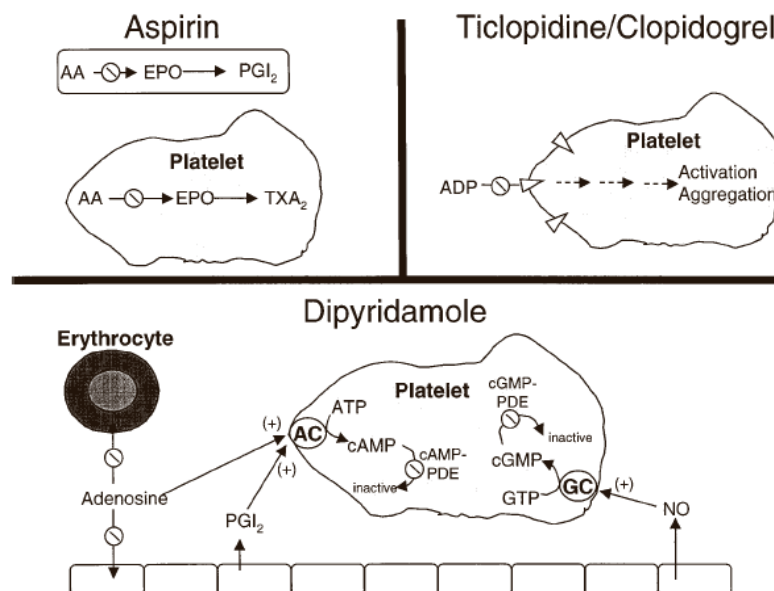


Fig. 10. Virkningsmekanisme for hemmere av trombocyttaggregasjonen. Aspirin reduserer syntese av PGI_2 og TXA_2 ved COX hemming. Ticlopidin og clopidogrel hemmer bindingen av ADP til sin trombocyt­treceptor. Dipyridamol hemmer trombocyt­tfosfodiesterase (PDE) som bryter ned cAMP og cGMP. Økte mengder av cAMP og cGMP i en trombocyt hemmer aktivering og aggregasjon (19).

Aspirin

Acetylsalisylsyre (ASA) hemmer cyclooxygenase (COX) irreversibelt. Vaskulært endotel kan syntetisere COX, men det kan ikke blodplatene fordi de ikke har DNA, slik at den ASA-medierte hemmingen av COX fører til en ubalanse mellom prostaglandin I_2 (aggregasjons­hemmer som dannes via COX i vaskulært endotel) og tromboxan A_2 (aggregasjons­fremmer som dannes via COX i trombocyt­tene). Det dannes mer prostaglandin enn tromboxan, og aggregasjons­hemmingen vil dermed dominere. Syntese av COX i trombocyt­tene vil kun gjenopptas når nye trombocytter dannes, etter 9-10 dager, og en gjenopprettelse av balansen mellom prostaglandin og tromboxan vil derfor forsinkes.

Det kreves høyere doser ASA for å hemme COX i vaskulært endotel enn i trombocytter, særlig ved oral administrering. Dette er tilfelle fordi trombocytterne eksponeres for ASA i portvenen, mens systemisk vaskulært endotel er beskyttet av presystemisk metabolisme av acetylsalisylsyre til salisylsyre i leveren. Følgelig vil periodisk administrasjon av lave doser ASA redusere syntesen av tromboxan A₂ uten å redusere syntesen av prostaglandin I₂ nevneverdig (10). *In vivo* gir acetylsalicylsyreinntak en lett blødningstendens, som hos enkelte personer kan ses ved en noe forlenget blødningstid (2). Non-steroide antiinflammatoriske medikamenter (NSAIDs) hemmer også COX, men dette er reversibelt (6). Absorpsjonen av ASA er god, men starter først etter 1-2 timer. Plasma halveringstid fra acetylsalisylsyre til salisylsyre er ca 15 minutter. Salisylsyrens halveringstid øker parallelt med serumnivået, fra 2-3 timer ved lavt serumnivå, til 20 timer ved høyt serumnivå. Utskillelse av fritt salisylat og metabolitter skilles raskt ut via nyrer (16).

Epoprostenol

Epoprostenol er også kjent som prostacyclin og PGI₂. Den er en potent endogen hemmer av trombocyttaggregasjonen som skyldes aktivering av intracellulær adenylate cyclase (AC) som igjen gir økning i cAMP og derved nedsatt trombocyttaktivering og aggregasjon (20).

Iloprost

Iloprost er en syntetisk analog til prostacyclin, PGI₂ (21). Virkningsmekanismen vil være lik som for Epoprostenol, se over. Iloprost interagerer med en rekke blodplateaggregerende midler (16).

Abciximab

Abciximab er Fab-fragmentet til det kimæriske monoklonale antistoffet 7E3. Det reagerer med glycoprotein (GP) IIb/IIIa-reseptoren på trombocyttenes overflate (16,22). Abciximab hemmer plateaggregasjonen ved å forhindre binding av fibrinogen, vWF og andre adhesive molekyler til GP IIb/IIIa-reseptorstedet på aktivert trombocytte. Abciximab binder seg også til vitronektin-reseptoren på trombocytter og endotelceller. Vitronektinreseptoren medierer de prokoagulerende egenskapene til

blodplater og de proliferative egenskapene til endotel- og glatte muskelceller i åreveggen. På grunn av affinitet til begge disse reseptorene, blokkerer abciximab trombindannelsen som følger plateaktivering mer effektivt enn substanser som kun hemmer GP IIb/IIIa (16).

Eptifibatid

Eptifibatid er klassifisert som et syntetisk syklisk heptapeptid. Det hemmer trombocyttaggregasjon ved å forhindre binding av fibrinogen, vWF og andre adhesive ligander til GP IIb/IIIa-reseptoren (16).

Tirofiban

Tirofiban er en ikke-peptid blokker av GP IIb/IIIa-reseptoren. Den hindrer fibrinogen sin binding til GP IIb/IIIa-reseptoren og blokkerer derved trombocyttaggregasjon (16).

Kombinasjoner

Kombinasjon av dipyridamol og acetylsalisylsyre. Effekten av å kombinere disse to legemidlene er additiv. Dipyridamol har antitrombotisk effekt ved å hemme blodplatenes adhesjon og aggregasjon samt øke blodplatenes levetid. Har også en indirekte vasodilaterende effekt. Dipyridamol stimulerer adenylatcyklase, hemmer fosfodiesterase og øker dermed konsentrasjonen av c-AMP. Øker effekten av prostacyclin. Acetylsalisylsyre motvirker trombocyttaggregering ved å hemme cyklooksygenasen i trombocytterne (16).

Enzymer

Streptokinase

Streptokinase ble avregistrert tidligere i år (23).

Alteplase

Alteplase er et enzym som finnes naturlig hos mennesket, som har evnen til å løse opp tromber. Det naturlig forekommende proteinet er kjent som "tissue plasminogen activator" (TPA). Alteplase kan fremstilles ved rekombinant DNA teknologi (24). Preparatet løser opp tromber ved at det bindes til fibrin og aktiveres, noe som igjen resulterer i at plasminogen omdannes til plasmin. Preparatet har høy affinitet til fibrin, men har ved anbefalt dosering liten effekt på koagulasjonssystemet for øvrig (16).

Reteplase

Reteplase klassifiseres som en rekombinant human vevsplasminogenaktivator (rt-PA). Reteplase katalyserer spaltingen av endogent plasminogen til plasmin slik at plasmin kan nedbryte fibrinogen og fibrin som danner fibrinnett i tromben (25).

Drotrecogin alfa

Drotrecogin alfa (aktivert) er en rekombinant versjon av det naturlige plasmaderiverte aktivert protein C (APC). APC begrenser trombindannelsen ved å inaktivere faktorene Va og VIIIa, og er en viktig modulator av den systemiske responsen på infeksjoner og har antitrombotiske og profibrinolytiske egenskaper (16).

Tenecteplase

Klassifiseres som reteplase, det vil si en plasminogenaktivator. Binder seg til fibrinkomponenten av tromben og konverterer selektivt trombebundet plasminogen til plasmin, som nedbryter trombens fibrinmatriks (16).

Protein C

Protein C er et vitamin K-avhengig antikoagulerende glykoprotein som syntetiseres i leveren. Aktivert protein C binder seg til aktivert koagulasjonsfaktor V og VIII, inaktiverer disse og hindrer nydanning av trombin. Aktivert protein C har også fibrinolysefremmende effekt (16,26).

Direkte trombinhemmere (DTI)

Generelt

Direkte trombin hemmere er en gruppe antitrombotiske legemidler som bindes direkte til enzymet trombin(faktor II) og på denne måten blokkerer enzymets aktivitet. Dette påvirker trombin sin evne til plateaktivering, oppregulering av faktor V, VIII og XI, samt omdannelsen av fibrinogen til fibrin (27).

Direkte trombin hemmere virker ikke hemmende på vitamin K, slik som for eksempel Warfarin. På denne måten unngår man interaksjonsproblematikken med andre legemidler og næringsmidler (28).

DTI-gruppen inneholder både legemidler som brukes klinisk, men også nye preparater som er under utvikling.

Dabigatran

Dabigatran etexilate er et oralt prodrug som omdannes i leveren til dabigatran, en oral trombin hemmer som er under utvikling hos Boehringer-Ingelheim. Legemidlet vil sannsynligvis bli lansert under navnet Pradaxa høsten 2008. Halveringstiden for dabigatran er 12-14 timer hos friske eldre og dette tillater derfor daglige engangsdoser (27,29).

Dabigatran er en reversibel DTI som har evnen til å dissosierer fra trombin og etterlate en liten mengde enzymatisk fritt trombin som kan utføre normal hemostase. Dabigatran virker spesifikt og selektivt på trombin. Det virker også både på fritt og bundet trombin.

Lepirudin

Lepirudin er en høyspesifikk direkte trombinhemmer. Lepirudin fremstilles fra gjærceller og er en rekombinant hirudinanalog. Den trombogene virkningen til trombin blir blokkert ved at et molekyl hirudin bindes til ett molekyl trombin. (Initiell halveringstid om lag 10 min) (16). Hirudin er et naturlig forekommende peptid i spyttkjertler hos *H. Medicinalis* (igle) (30).

Argatroban

Argatroban bindes selektivt og reversibelt til trombin. Hemmer både fritt og koagelbundet trombin. Har antikoagulant effekt og inhiberer fibrindannelse, aktivering av koagulasjonsfaktorene V, VIII og XIII, aktivering av protein C og plateaggregasjon (16).

Bivalirudin

Bivalirudin er en direkte og spesifikk trombinhemmer som bindes både til det katalytiske sete og til anionbindende eksosete på sirkulerende og fibrinbundet trombin (16).

Ximelgatran

Ximelgatran er en direkte trombinhemmer. Ximelagatran er et prodrug som omdannes *in vivo* til det aktive stoffet melagatran. Denne omdannelsen skjer blant annet i leveren. Exanta™ fra AstraZeneca ble trukket tilbake fra markedet i februar 2006 på grunn rapporteringer om forhøyede leverenzym nivåer (17).

ANDRE ANTITROMBOTISKE MIDLER

Generelt

Faktor Xa er et attraktivt mål for antikoagulatia på grunn av sin beliggenhet i koagulasjonskaskaden, ved starten av felles reaksjonsvei, der indre og ytre reaksjonsvei møtes. Faktor Xa er hastighetsbegrensende komponent for danning av trombin, og hemming av et molekyl faktor Xa vil hindre dannelsen av omtrent 138 molekyl trombin.

Faktor Xa-hemmere deles i to grupper, indirekte og direkte hemmere. Indirekte faktor Xa-hemmere fungerer via binding og aktivering av antitrombin, som i sin tur hemmer faktor Xa. Direkte faktor Xa-hemmere binder seg direkte til faktor Xa, uten behov for antitrombin for å utføre sin virkning.

Fondaparinux

Fondaparinux (parenteral administrasjon) er et pentasakkarid, som hurtig binder til antitrombin i blodet. Dette induserer en konformasjonsendring i antitrombin, som dermed øker sin affinitet for faktor Xa. På denne måten vil den naturlige hemmingen av faktor Xa via antitrombin øke opptil 300 ganger. Så fort antitrombin er kovalent bundet til faktor Xa, vil en ny konformasjonsendring frigjøre fondaparinux fra sitt bindingssete på antitrombin, uten at det har skjedd endringer på denne. Hvert molekyl av fondaparinux kan dermed binde flere molekyler antitrombin, og videre hemme flere faktor Xa-molekyler. Komplekset som dannes mellom antitrombin og faktor Xa vil fjernes fra sirkulasjonen kort tid etter at det er blitt dannet (28,16).

Idraparinux

Idraparinux er en kjemisk modifisert analog av fondaparinux, som binder til antitrombin med så stor affinitet at halveringstiden nærmer seg antitrombins halveringstid (80-130 timer).

Rivaroxaban

Rivaroxaban (Bay 59-7939) (oral administrasjon) er et lite molekyl som hemmer faktor Xa direkte. Det har rask tilslagstid, og har en halveringstid på 5-9 timer (28).

Tradisjonelle antitrombotiske midler, inkludert heparin og warfarin, har flere begrensninger. De nye antitrombotiske midlene derimot, angriper med spesifikt og har en større forutsigbarhet med hensyn til dose-respons. Dette inkluderer direkte trombin hemmere og faktor Xa inhibitorer.

Under er det listet opp karakteristika ved de forbedrede antitrombotiske midlene (18).

- God biotilgjengelighet
- Ingen interaksjon med mat eller legemidler
- Rask tilslagstid
- Bredt terapeutisk vindu
- Ingen uventet toksisk reaksjon

Tilgjengelighet av antidot

Rimelig kostnad

Forutsigbar terapeutisk respons (trenger ikke monitorering) (18)

FORSLAG TIL BEHANDLING AV PASIENTER MED BLØDNINGSPROBLEMATIKK I ODONTOLOGISK PRAKSIS

Hvis hemostasemekanismene fungerer som de skal, vil blodet koagulere ved karskade. Men forstyrrelser i hemostasen kan forekomme, og disse vil ha sin årsak i defekter i en eller flere deler av hemostasekjeden. Disse defektene kan være medfødte eller ervervede, og med varierende alvorlighetsgrad. Ofte kan slike defekter ligge skjult hos pasienten, og oppdages først ved odontologiske inngrep som tannekstraksjon. Klinisk vil man kunne oppleve uforklarlige langvarige og sivende blødninger etter operative inngrep eller traumer.

Medfødte defekter

I den primære hemostasen er det som oftest trombocyttdefekter som er årsak til redusert hemostase.

Trombocytopeni innebærer enten lav trombocyttproduksjon i benmargen, eller økt perifer nedbrytning av trombocytter.

Ved *trombocyttfunksjonsdefekter* har pasienten et normalt antall trombocytter, men disse vil ikke fungere på normal måte, slik som å stoppe en blødning gjennom dannelse av en blodplateplugg.

Von Willebrands sykdom er en arvelig sykdom som innebærer defekter i frisetting av eller funksjonen til von Willebrand-faktorer. Trombocytene vil ha nedsatt evne til adhesjon og aggregasjon, og i tillegg vil det dannes mindre mengder faktor VIII.

Blødersykdom (hemofili A og B) innebærer forstyrrelser i den sekundære hemostasen, der pasienten mangler koagulasjonsfaktorer. Ved hemofili A mangler faktor VIII og ved hemofili B mangler faktor IX. All kirurgi hos pasienter med slike blødersykdommer skjer på sykehus, i nært samarbeid med hematologiske avdelinger.

Ervervede defekter

Den vanligste koagulasjonsdefekten en ervervet, og skyldes antikoagulasjonsbehandling med antitrombotiske legemidler. Behandling med warfarin (Marevan®) innebærer som beskrevet tidligere reduksjon i syntesen av vitamin-K avhengige koagulasjonsfaktorer. Blodets evne til å koagulere i forhold til koagulasjonsfaktorene vurderes ved INR (International Normalized Ratio), og måler effekten av warfarin. Friske pasienter som ikke behandles med antitrombotiske midler har en INR-verdi mellom 0,8 og 1,2. Forhøyet INR-verdi viser hvor forlenget koagulasjonen er, sammenlignet med normalverdien. Dess høyere INR-verdi, dess større er risikoen for blødning (31). Før tannekstraksjoner bør det helst være gjort en måling i løpet av de siste 24 timene, og dette er spesielt viktig hvis pasienten har ustabile INR-verdier. Det diskuteres hvor høyt grensen for INR bør settes. Ved antikoagulasjonsbehandling vil terapeutisk nivå INR ligge mellom 2,1-3,0 og det anbefales derfor at norske tannleger i vanlig praksis ikke utfører oralkirurgiske inngrep når INR er høyere enn 3,0 (32).

Det diskuteres hvorvidt risikoen for blødningskomplikasjoner gjør at antitrombotiske legemidler bør seponeres før oralkirurgiske inngrep, som tannekstraksjoner. I dag er det bred enighet om at risikoen for emboliske komplikasjoner ved en slik seponering er større enn faren for blødningskomplikasjoner, og man er mer tilbakeholden med seponering før kirurgiske inngrep. Med utgangspunkt i den enkelte pasients anamnese og riskofaktorer, må det derfor bli opp til pasientens lege å bestemme en eventuell seponering (32).

HVORDAN SKAL MAN HÅNDTERE BLØDNINGER I ODONTOLOGISK PRAKSIS?

Bågenes et al publiserte i 2005 en nyttig oversikt over aktuelle tiltak mot blødninger ved dentoalveolær kirurgi. Her pekes det på viktigheten av at operatøren forholder seg rolig, slik at pasienten føler seg trygg. Man bør forsøke å lokalisere kilden til blødningen slik at man kan sette inn adekvate tiltak for å stoppe den. Primær hemostase oppnås som oftest ved kompresjon direkte mot blødningsstedet. Hvis man benytter lokalanestesi i det aktuelle området, er det viktig at denne ikke inneholder adrenalin, da dette kan kamuflere blødningskilden. Eventuelle suturer fjernes. Sårområdet spyles grundig rent for blod og koagler, og granulasjonsvev

skrapes vekk. Det kan også være aktuelt å applisere et lokalt hemostatikum på blødningsstedet. Et godt førstehåndsprodukt er Surgicel, som kan brukes ved alle typer blødninger. Materialet legges på plass med en pinsett og komprimeres mot blødningsstedet med et fuktet kompress. Surgicel har mest mekanisk effekt, og sveller når det kommer i kontakt med blod. Resutureringen skal være tett, slik at den får en komprimerende effekt, med etterfølgende kompresjon i minst 30 minutter. Smertestillende medikamenter bør være av typen som ikke gir økt blødningstendens, for eksempel paracetamol med eventuelt tillegg av kodein (31). Behandlingen avsluttes med god informasjon om forholdsregler til pasienten for å unngå at ny blødning oppstår:

Ikke sug hardt i såret. Ikke forstyrr såret med tunge/tannbørsting eller ved å pirke i det.
Ikke spis eller drikk på to timer.
Ikke skyll munnen på 24 timer.
Hvis blødningen fortsetter eller starter på nytt, trykk på såret ved å bite hardt i 20 minutter, f.eks. på et sammenfoldet, rent lommetørkle, et gaskompress eller en fuktet tepose (te inneholder tannin, som påvirker vevsproteiner, trekker vevet sammen, og gir hemostase)
Kontakt tannlege eller lege dersom blødningen ikke lar seg stoppe.

Tabell 5: Råd til pasienten (32).

HUSKELISTE VED BLØDNINGER

- kompresjon
- lokalanestesi uten adrenalin
- fjern evt. suturer
- skylle og suge rent, inspisere
- evt. lokalt hemostatikum, ny kompressjon
- komprimerende resuturering med kompresjon >30 min.
- analgetika skal ikke være ASA eller NSAID.

Cyklokapron - fibrinolysehemmer

Cyklokapron har hemmende virkning på fibrinolytiske blødninger ved å utøve en antifibrinolytisk effekt ved kompetitivt å hemme aktivering av plasminogen til plasmin. Det fungerer også som en svak nonkompetitiv hemmer av plasmin. Cyklokapron kan benyttes ved såvel generelle som lokale fibrinolytiske blødninger.

Absorpsjonen er rask, og ca 40% absorberes ved peroral dosering. Ca. 3% bundet til plasminogen ved terapeutisk plasmanivå. Halveringstiden er ca. 2 timer etter i.v. enkeltdose. Etter gjentatte orale doser blir halveringstiden lengre. Antifibrinolytisk aktiv konsentrasjon ligger mellom 5-10 mg/liter. Cyklokapron utskilles uforandret via nyrene.

Sindet-Pedersen gjorde i 1987 en studie der det ble undersøkt innholdet av cyklokapron i plasma og i ustimulert saliva etter oral administrasjon og munnskylling. Cyklokapron blir vanligvis oralt administrert til pasienter med koagulasjonsdefekter for å unngå fibrinolyse-indusert blødning etter oral kirurgi. Forsøket ble gjort på bakgrunn av at det ikke eksisterte litteratur som beviste at det var cyklokapron igjen i saliva etter oral administrasjon, og samtidig ble det undersøkt hvordan munnskylling med cyklokapron, på samme måte som ved oral administrasjon, ville gjenspeiles i plasma og saliva.

Etter oral administrasjon av 1g cyklokapron var plasmakonsentrasjonen på et maksimum ($7\mu\text{g/ml}$) etter 120 minutter, mens det i saliva ikke ble funnet målbare mengder. Etter munnskylling med 10 ml 5% cyklokapron-løsning i 2 minutter lå plasmakonsentrasjonen under $2\mu\text{g/ml}$, mens salivakonsentrasjonen initielt var veldig høy (over $200\mu\text{g/ml}$ etter 30 minutter) og holdt seg på terapeutisk nivå i over 2 timer.

Disse funnene indikerer at fibrinolyse i munnhulen kan hemmes kun ved lokal administrasjon av cyklokapron, og er av stor klinisk relevans når man skal benytte legemiddelet mot blødning i munnhulen etter oral kirurgi på pasienter med koagulasjonsdefekter (33).

REFERANSER

1. St. George's Hospital Medical School University of London [Cited 24.11.2007]
Hentet fra:
http://www.sgul.ac.uk/depts/em/galleries/5_misc/html_pages/misc_clot.html.
2. Nilsson-Ehle P (red). Hemostas. I: Laurells klinisk kemi i praktisk medicin (8. opplag), Studentlitteratur: Lund; 2003. p. 267-301.
3. Brosstad F. Hemostasemekanismene. I: Stokke O (red.). Klinisk biokjemi og fysiologi (2. opplag), Gyldendal Akademisk: Oslo; 2000. p. 23-36.
4. MedicineNet.com. Definition of hemostasis [Cited 24.11.2007]. Hentet fra:
<http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=15839>.
5. Laffan MA, Manning RA. Investigation of haemostasis. Lewis M, Bain BJ, Bates I. I: Dacie and Lewis practical haematology (9th ed). 2001. p. 339-46.
6. Karle H. Hæmatologi (4.utgave), Munksgaard: København; 1994. p. 52-60.
7. Pillarisetti S, Paka L, Obunike JC, Berglund L, Goldberg IJ. Subendothelial retention of lipoprotein (a): evidence that reduced heparan sulfate promotes lipoprotein binding to subendothelial matrix. J Clin Invest 1997;100:867-74.
8. Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. Annu Rev Biochem 1998;67:395-424.
9. Ruggeri ZM, Ware J. von Willebrand factor. FASEB J 1993;7: 308-16.
10. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Haemostasis and thrombosis. Pharmacology (5th edition), Churchill Livingstone: Edinburgh; 2003. p. 314-28.
11. Seymour RA, Meechan JG, Yates MS. Haemostasis and haemostatic agents. Pharmacology and dental therapeutics (3rd edition), Oxford University press: New York; 1999. p. 199-206.
12. Ganrot PO, Grubb A, Stenflo J. Laurells Klinisk Kemi i praktisk medicin. 7.opplag, Studentlitteratur: Lund; 1997: p. 262-9.
13. Hantgan RR, Lord ST. Fibrinogen structure and physiology. Colmann RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ. Hemostasis and thrombosis, basic principles and clinical practice (5th edition), Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia; 2006. p. 285-307.
14. Greenberg MS, Glick M. Burkett's oral medicine diagnosis and treatment (10th ed). BC Decker Inc.: Hamilton (Ontario); 2003.
15. Karolinska Institutet. [Citertd 27.11.2007].
Hentet fra: [Http://www.ki.se/labmed/klinkem/20e.htm](http://www.ki.se/labmed/klinkem/20e.htm)).

16. Felleskatalogen (utgave 49). Felleskatalogen AS: Oslo; 2007
17. Astra Zeneca International. [Cited 27.11.2007]. Hentet fra:
[Http://www.astrazeneca.com/pressrelease/5217.aspx](http://www.astrazeneca.com/pressrelease/5217.aspx).
18. Bauer KA. New anticogulants. Hematology. Am Soc Hematol Edu Program 2006; 450-56.
19. Pettigrew LC. Antithrombotic Drugs for Secondary Stroke Prophylaxis. Pharmacotherapy 2001;21:452–63.
20. University of Maryland medical center [Cited 27.11.2007]. Hentet fra:
<http://www.umm.edu/altmed/drugs/epoprostenol-048505.htm>.
21. H. Olschewski et al. Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension. N Engl J Med 2002;347:322-29.
22. The EPIC Investigation. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. N Engl J Med 1994;330:956-61.
23. Legemiddelverket [Cited 27.11.07]. Hentet fra:
http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_42492.aspx.
24. MedicineNet.com [Cited 27.11.2007]. Hentet fra:
<http://www.medicinenet.com/alteplase/article.html>.
25. RxList. The Internet Drug Index [Cited 27.11.2007]. Hentet fra:
http://www.rxlist.com/cgi/generic/reteplase_cp.htm
26. Brandtzæg P. Aktivert protein C ved sepsis. Tidsskr Nor Lægeforen 2004;124:766.
27. Boehringer-Ingelheim GmbH. PDF-fil, Introducing dabigatran etexilate.ppt. [Cited 25.10.2007].
28. Weitz JI, Middeldorp S, Geerts W, Heit JA. Trombophilia and new anticoagulant drugs. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2004:424-38.
29. Eriksson BI, Dahl OE, Buller HR, et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized clinical trial. J Thromb Haemost 2005;31:103-111.
30. Folkers PJM, Clore GM et al. Solution structure of recombinant hirudin and the Lys-47-Glu mutant: a nuclear magnetic resonance and hybrid distance geometry-dynamical simulated annealing study. Biochemistry 1989;28:2601-17.
31. Bågenholm T, Hellem S, Tornes K. Akutte skader og komplikasjoner ved behandlingsprosedyrer i munnhulen. Nor Tannlegeforen Tid 2005; 115: 38-47.

32. Løkken P, Skjelbred P. Bør antitrombotisk behandling seponeres før tannekstraksjoner? Nor Tannlegeforen Tid 2005;115:770-3.

33. Sindet-Pedersen S. Distribution of Tranexamic acid to plasma and saliva after oral administration and mouth rinsing – a pharmacokinetic study. J Clin Pharmacol 1987; 27: 1005-9.